11

Die Verhornung in Cancroiden.

Ein Beitrag zur Frage der Histogenese der Krebse.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 4. OKTOBER 1895

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Leopold Landsberg

aus Hermsdorf, Kr. Hirschberg.

OPPONENTEN:

Herr cand. med. Paul Rathcke.

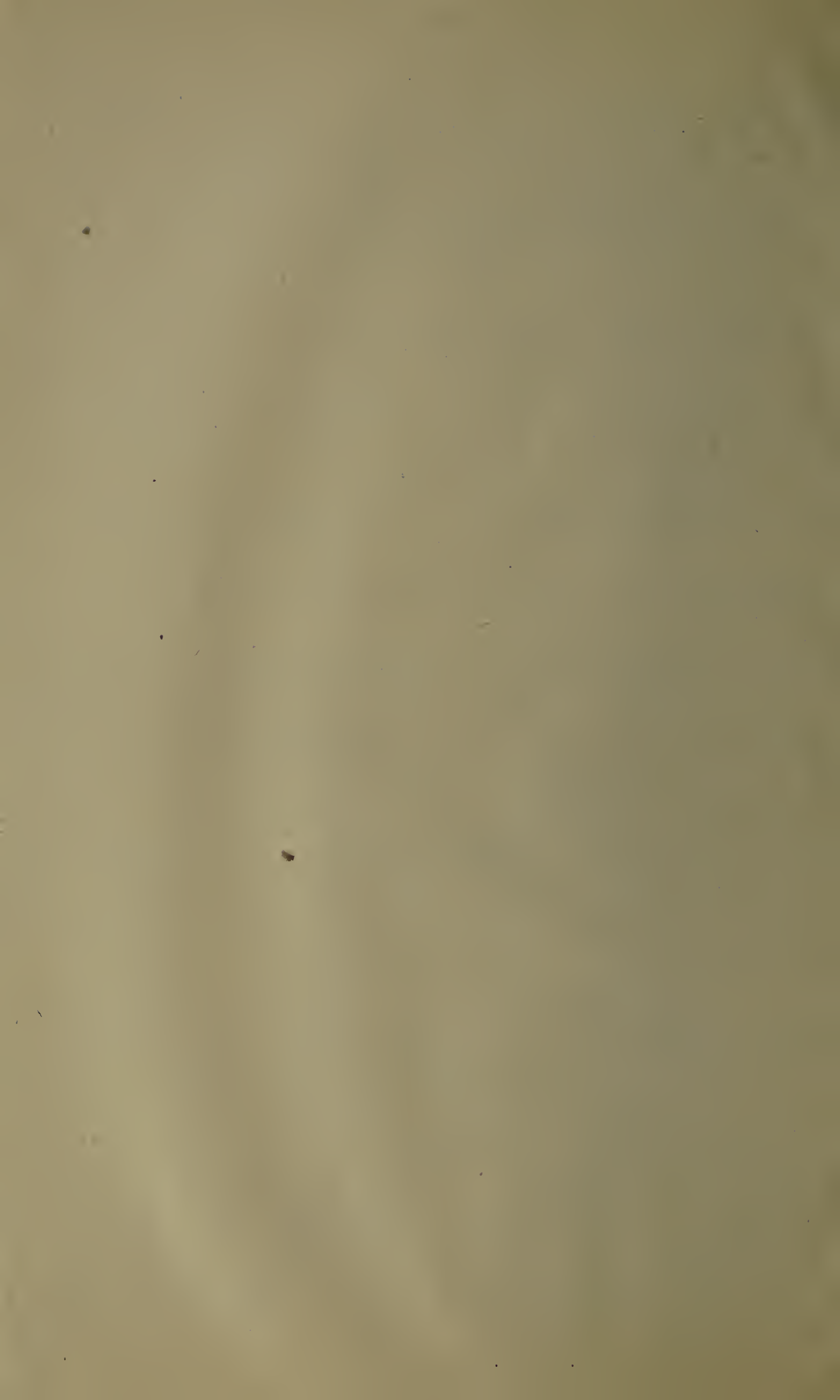
„ Dr. med. Ernst Bloch.

„ cand. med. Richard Bernstein.

BERLIN

C. VOGTS BUCHDRUCKEREI (Dr. E. EBERING).

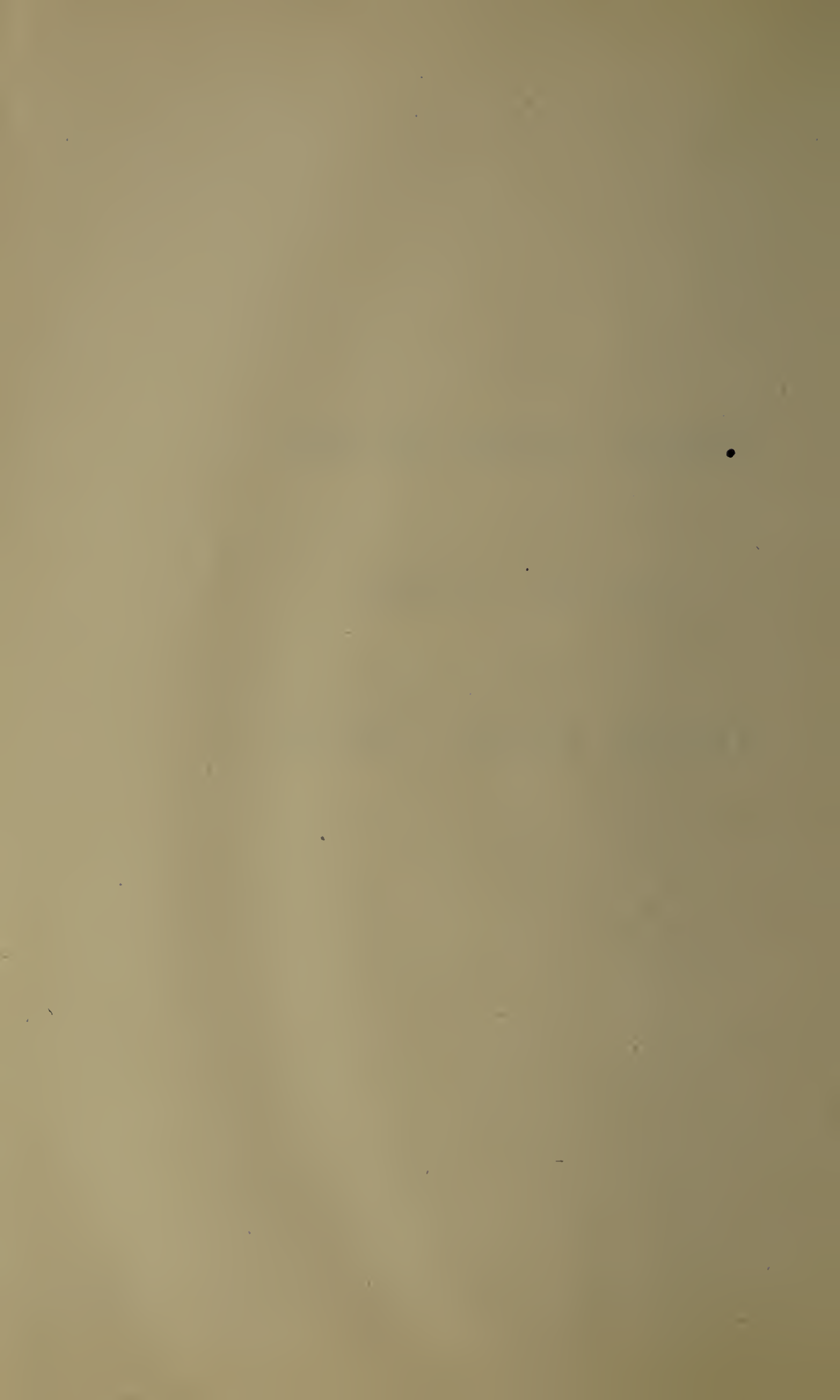
Linkstrasse 16.



Meiner lieben Mutter

und dem Andenken

meines teuren Vaters.



Seitdem uns vor nunmehr einem halben Jahrhundert Johannes Müller und vor allem Virchow gelehrt haben, die Diagnose eines Carcinoms nicht mehr nach dem klinischen Verlaufe allein, sondern nach seinem anatomischen Bilde zu stellen, seitdem sind unzählige Forscher unablässig thätig gewesen, in histologischen Merkmalen das Wesen dieser im Zellleben des Organismus einzig dastehenden Bildung zu suchen. Man begnügte sich nicht mehr damit, ein Trauma, eine vorangegangene Entzündung akuter oder chronischer Natur oder eine hereditäre Anlage für den später entstandenen Krebs verantwortlich zu machen, sondern man studierte seine histologische Struktur und verglich sie mit den Bildern, die man normaler Weise zu sehen gewohnt war. In dem letzten Jahrzehnt haben die besseren Linsen und die vollendetere Färbetechnik gestattet, nicht mehr allein die Gewebe, sondern auch die einzelne Zelle den schärfsten Beobachtungen zu unterziehen, und seit dieser Zeit beginnen sich die Untersuchungen vor allem mit der Krebszelle zu beschäftigen. Es ist ja bekannt, dass unsere Kenntnis von den Elementarteilen des Organismus sich im letzten Jahrzehnt bedeutend erweitert hat, wir kennen in jeder Zelle ausser dem Kern und dem Zellleib noch eine Menge von Körnern, die Zellgranula mit ihrer für den Stoffwechsel wichtigen physiologischen Funktion, wir können ihre bedeutendste biologische Thätigkeit, die Fortpflanzung,

in ihren einzelnen Stadien unter dem Mikroskop direkt beobachten, und so liegt allerdings die Annahme nahe, dass die pathologische Bedeutung einer Krebsgeschwulst auch in einer veränderten Beschaffenheit ihrer Elementarteile wiederzufinden sei. Wie schwierig jedoch diese Untersuchungen sind, beweisen schon ihre oft aufs schärfste sich widersprechenden Resultate, von den Forschern an, welche die Ursache der grossen Proliferationsfähigkeit der Krebszelle nur in dem zu geringen Widerstande sehen, der ihr von dem Bindegewebsstock entgegengesetzt wird, bis zu denen, die mit Adamkiewicz[1] die Krebszelle aus der Reihe der menschlichen Körperzellen herausstossen und sie einer Protozoënklasse einordnen wollen.

Fragen wir uns nun, auf welche Weise wir eine vergleichende Betrachtung zwischen den gesunden und den Carcinomzellen anstellen können, so müssen wir uns entweder an die heute am besten gekannte biologische Thätigkeit der Zelle richten, an die Karyokinese. Und diesen Weg hat eine Reihe von Forschern betreten, vor allem haben Arnold, Hansemann u. a. eine Menge von pathologischen Kernteilungsfiguren beschrieben, auf die ich hier nicht näher eingehen möchte.

Ein anderer Weg zur Erkenntnis des Wesens der Krebszelle ist der, dass man sich an die Funktion der Zellen wendet und zu diesem Zweck ein Gewebe betrachtet, dessen Zellen in der Norm einen ganz bestimmten Entwicklungsgang zu zeigen und auf ganz bestimmte Art auch zu Grunde zu gehen pflegen, und nun untersucht, inwieweit diese Zellen bei einer krebsigen Degeneration ihren Mutterzellen gleichen, inwieweit sie die diesen charakteristischen Entwicklungsstadien selbst aufweisen oder vermissen lassen. Das beste Beispiel für ein solches Gewebe bietet die Epidermis und deshalb ist auch Hansemann[2] bei seinen Studien über die Anaplasie der Krebszellen von diesem Gewebe zuerst ausgegangen. In ihr folgen, wie die Untersuchungen der letzten 20 Jahre gezeigt haben, morphologisch von einander gut trennbare Zellstrata succes-

sive auf einander; die ursprünglichen cylindrischen Zellen wandeln sich in grössere, polygonale, mit einander durch kleine Riffe verbundene um, unter allmählichem Erblassen der Kerne werden sie immer platter, es treten stark lichtbrechende Körner in ihrer Mitte auf, die den Zellleib vollständig ausfüllen und allmählich wieder aus ihm verschwinden, und den Schluss bildet eine dicke Lage von platten, verhornten Zellen, die in ihrem Innern keine Kerne oder nur Rudimente von ihnen aufweisen.

Die Aufgabe, die ich mir nun für diese Arbeit gestellt, ist erstens, die von der Epidermis und den epidermoidalen Geweben ausgehenden Carcinome daraufhin zu untersuchen, inwieweit sie diese in der Norm so ausserordentlich regelmässige Aufeinanderfolge der verschiedenen Entwicklungsstadien bieten.

Ein zweiter Punkt, auf den ich meine Aufmerksamkeit richtete, war, festzustellen, inwieweit zwischen den einzelnen Epidermiskrebsen Verschiedenheiten in ihrem Bau obwalten und welche Bedeutung sie haben.

Und drittens habe ich zu entscheiden gesucht, inwieweit die pathologischen Befunde, welche sich ergaben, charakteristisch für den Krebs seien, und ob sich in anderen, gutartigen Neubildungen ähnliche Abweichungen von dem normalen Bilde fänden; zu diesem Zweck hatte ich auch einige nicht krebsige Veränderungen der Epidermis in die Beobachtungsreihe gezogen.

Was zunächst das Material anlangt, so stammt es zum grössten Teil aus der Präparatensammlung von Herrn Dr. Hansemann, die mir letzterer in seiner Liebenswürdigkeit zur Verfügung gestellt hatte, zum geringeren Teil vom Sektionstisch des pathologischen Instituts, wozu noch einige vom Operationstisch gewonnene Tumoren kommen. Die Fixation bestand in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in koncentrierter wässriger Sublimatlösung mit folgendem mehrtägigen Verweilen in absolutem Alkohol, ein Teil der Präparate war nur in Alkohol in aufsteigender Koncentration gehärtet, und ich habe — wenigstens für

meine Zwecke — einen Unterschied zwischen beiden Methoden nicht finden können. Aus dem Alkohol kamen die Präparate in Alkol-Xylol, Xylol, Xylol-Paraffin und Paraffin, worin sie eingebettet wurden; einige wenige wurden in Celloïdin eingeschlossen. Die Färbung der Präparate bestand zum Teil in der Hämatoxylin-Eosinmethode, zum Teil wurde auch die van Gieson-Färbung angewandt, d. h. es wurden die Schnitte nach starker Ueberfärbung mit Hämatoxylin einer Mischung von Säurefuchsin und konc. wässriger Pikrinsäure unterworfen; man muss sich hüten, diese Mischung zu dunkelrot herzustellen, man setzt am besten zur Pikrinsäure tropfenweise das Säurefuchsin zu, bis gerade eine granatrote Farbe erreicht ist. Diese ursprünglich für Gehirnpräparate angegebene Methode eignet sich wegen der grossen Farbedifferenzierungen — wie es auch Ernst[3] hervorgehoben — sehr gut für alle Fälle, wo man hyaline, Horn- und Colloïdmassen oder Bindegewebe und elastische Fasern besser nuancieren will; einigermassen störend erschien mir des öfteren eine Ungleichheit in der Färbung, die vielleicht von der Dicke der Schnitte abhängig war.

Es sei mir nun zunächst gestattet, die Präparate der Reihe nach aufzuzählen und ihr histologisches Verhalten zu schildern.

1. Narbencarcinom.

In den Epidermiszapfen, die noch nicht in die tieferen Krebsmassen übergehen, zeigt sich ein allmähliches Aufrücken von den Basalzellen zu dem Riffzellenstratum, das schon sehr tief beginnt, und zu dem gut ausgebildeten Stratum granulosum und corneum. Nach dem Tumor zu werden nun die Zapfen immer länger, sie verzweigen sich, ohne dass jedoch zunächst die regelmässige Folge der einzelnen Stadien der Verhornung gestört würde; nach dem Stratum dentatum verlieren sich die Riffe, die Zellmembranen werden stärker lichtbrechend, das Protoplasma schrumpft, sodass der Kern von einem hellen Hof umgeben ist, dann

folgt ein starkes Stratum granulosum von 3—4 Zellreihen und endlich eine breite Hornschicht ohne Kerne. Dagegen kommt es in der Tiefe der Zapfen bereits zu Zwiebelbildungen und zwar in verschiedenen Phasen; z. T. fehlt in ihrem Innern die Verhornung, sodass sie sich nur als eine koncentrische Lagerung von Riffzellen erweisen, deren Kerne allerdings bereits stark abgeblasst sind, ohne Bildung von Keratohyalin. Daneben finden sich grössere Zwiebeln, in der Peripherie wieder bestehend aus koncentrisch gelagerten Riffzellen, die nach innen an ein Stratum granulosum grenzen, und im Centrum eine homogene gelbrot gefärbte Masse, innerhalb deren z. T. hellglänzende Zellmembranen hindurchleuchten. In den tiefsten Partieen nun, wo die Krebszellen in das gesunde Gewebe vordringen, also in den jüngsten Stellen, bietet sich ein sehr buntes Bild, hervorgerufen durch eine eminente Neigung der Zellen zur Verhornung. Es treten eine Gruppe von rundlichen oder polygonalen Zellen in koncentrische Schichtung, nach dem Centrum zu verwandeln sie sich in glänzend schollige Massen, und dieser Prozess vollzieht sich so schnell, dass die normalen Zwischenstufen Intercellularbrücken und Keratohyalin vollständig übersprungen werden. Dasjenige, woran man hier erkennt, dass die Zellen sich zur Verhornung anschicken, ist das Erblassen des Kernes und damit stärkeres Hervortreten der Eosinfärbung und der Glanz der verdickten, stark lichtbrechenden Zellmembranen. In den Partieen, die man aber seltener findet, wo grössere Zellgruppen ohne Verhornung bestehen, kommt es zu einem wenn auch sehr unregelmässigen Riffzellenstratum und unter geringer Keratohyalinbildung zu grossen, koncentrischen Hornlamellen.

Das folgende Präparat entstammt einer Lymphdrüsenmetastase desselben Tumors. Zu ihr ist die Neigung der Zellen zur Verhornung ebenfalls eine sehr bedeutende, es findet sich eine ausgedehnte Zwiebelbildung, vielleicht sind die Zwiebeln nicht ganz so gross wie im Primärtumor. Es fallen auch mehr Zellschläuche mit geringerer Neigung

zur Verhornung auf. Bei dem Verhornungsgang werden auch hier die Zwischenstufen meist übersprungen, die Intercellularbrücken fehlen fast immer, Keratohyalin findet sich nicht in einem zusammenhängenden Stratum, sondern nur in vereinzelten Zellen.

2. Ein aus einem alten Ulcus cruris hervorgegangenes Carcinom.

Wir sehen sehr lange verzweigte Epidermiszapfen in successiver Verhornung nach der Oberfläche zu, das Stratum corneum ist ziemlich breit, die Körnerschicht auffallend stark entwickelt. In der Tiefe findet eine reichliche Zwiebelbildung statt, und zwar besteht das Centrum derselben entweder aus koncentrischen Hornlamellen oder aus runden, homogen gefärbten Massen. Keratohyalin ist in der Peripherie der Perlen vorhanden, wenngleich in geringer Menge und nur in einzelnen Zellen. Es finden sich in diesen Partieen auch auffallend viel Zellen mit verschiedenen Degenerationserscheinungen in ihrem Innern, rundliche, weiss-opac aussehende Gebilde, neben welchen der Kern teils noch vollständig erhalten, teils nur wie eine Art Appendix an ihrer Peripherie zu erkennen ist. In den tieferen, also jüngeren Partieen des Tumors zeigt sich ein wesentlich anderes Bild; die Zellzapfen sind viel schmäler geworden, es kommt anfangs noch zu einer Andeutung von koncentrischen Zelllagerungen und zu einer Verdickung der Zellmembranen, aber dies schwindet allmählich ebenfalls und wir erblicken nur noch schmale Zapfen kleiner rundlicher Zellen ohne jede Neigung zur Verhornung.

Bei einem zweiten Präparat aus einer anderen Stelle dieses Tumors zeigen die Krebszellen vorzugsweise das letztere Verhalten, sodass, wenn man dieses mit den älteren Partieen aus dem vorigen Präparat vergleicht, man kaum auf den Gedanken kommen würde, dass es sich um Zellen desselben Tumors handele.

3. Ein aus einem chronischen Ekzem der Mammilla hervorgegangenes Hautcarcinom. (Paget's Krankheit.)

Man sieht hier ungleichmässige, lange Epidermiszapfen in stark infiltrierter Cutis. An der Oberfläche der Zapfen ist die Hornschicht sehr breit, zu gleicher Zeit ist auch die Körnerschicht dicker, sie besteht hier meist aus 4 Zelllagen, während sie unter einer dünnen Hornschicht nur aus 2 Lagen zu bestehen pflegt. Was den Uebergang der Riffzellen in die Körnerschicht betrifft, so sieht man, wie einzelne Zellen ihre Kerne schon vollständig verloren haben oder bereits stark abgeblasste Kerne besitzen, bevor sie in das Stratum granulosum eintreten, während man andrerseits Körnerzellen mit noch schön gefärbten Kernen und Kernkörperchen sieht. Die Verhornung in den tieferen Partieen ist sehr unregelmässig; man erblickt Lücken von ausgefallenen Zellen, frühzeitige Verhornungen einzelner Zellen, nicht selten kommt es auch zur Bildung von Krebsperlen, bei den kleineren ohne, bei den grösseren mit Keratohyalin.

4. Ein von der Haut der Wange ausgegangenes Carcinom.

Seine Zellen zeigen eine grosse Neigung zur Verhornung. Der Tumor besteht in der Tiefe aus grossen Zellen, deren Kerne allmählich erblassen, der Zellleib erscheint dann homogener, die Zellmembranen werden stark glänzend und scheinen z. T. etwas gefaltet; in diesem Stadium kommt es dann sehr häufig zur Perlenbildung und zwar bestehen die grossen Perlen in ihrem Centrum vorwiegend aus Hornlamellen. In der Peripherie vieler, nicht aller Perlen ist auch Keratohyalin in einer Reihe von Zellen zu sehen.

5.—8. Die folgenden Präparate entstammen 4 Lippenkrebsen.

Der erste derselben besteht aus langen breiten

Zapfen mit sehr unregelmässiger Verhornung. Nach der Oberfläche zu kommt es nach dem Riffzellenstadium zur Bildung von Zellen mit verdickten, glänzenden Membranen und einer dünnen nicht gleichmässig verhornten Hornschicht, in der sich noch gefärbte Kerne und einzelne völlig unverhornte Zellen, ausserdem zahlreiche rote Blutkörperchen zwischen den Zellen fanden. In der Tiefe der Krebswucherung ist die Verhornung ebenso ungleichmässig; das eine Mal erblassen zuerst die Kerne, die Zellmembranen werden undeutlich, sodass ein homogenes Aussehen der Zelllagen zu stande kommt; eine Verhornung findet sich an diesen Stellen nicht, auch die Keratohyalinbildung fehlt. An anderen Partieen kommt es sehr früh zu einer Verhornung der Membranen, die verdickt und stark glänzend erscheinen, wodurch die Zelllagen das Bild eines Gitterwerkes gewähren, dabei findet sich häufig auch Kernschwund, Keratohyalin aber nur in sehr wenigen, ganz vereinzelten Zellen in Gestalt von einigen Körnern um den Kern herum. Zwiebelbildungen sind ziemlich häufig, vollständige Verhornung in ihrem Innern aber selten, Keratohyalin auch in ihnen nur andeutungsweise vorhanden.

Das zweite Lippencancroïd zeigt breite, verzweigte Zapfen, Riffzellen finden sich in ihnen sehr ausgebreitet, aber in den verschiedenen Zapfen mit wechselnder Häufigkeit; mit dem Verschwinden der Intercellularbrücken tritt wieder das glänzende Aussehen der verdickten Zellmembranen hervor. Zu dieser Zeit beginnen auch stärkere Veränderungen im Innern der Zelle, vor allem ein allmähliches Schrumpfen des Kernes, von dem Stadium an, wo ein schmaler, heller Ring um den etwas zackig aussehenden noch gut gefärbten Kern sich bildet, bis zu dem Moment, wo nur noch eine runde leere Kernhöhle zu sehen ist, in allen Uebergangsstufen. Was die Lagerung dieser Zellen anbetrifft, so beobachtet man sehr häufig eine koncentrische Gruppierung und grosse Zwiebelbildungen, deren Centra meist mit homogenen, rot gefärbten Massen

angefüllt sind, zwischen denen immer noch die glänzenden Zellmembranen hindurchleuchten. Keratohyalin tritt sehr unregelmässig auf; in der Peripherie der Krebsperlen in vereinzelten Zellen, seltener in mehreren Zelllagen; an den übrigen Stellen erschien mir sein Auftreten ganz willkürlich in der einen oder anderen Zelle, die zugleich eine etwas verschwommene, blasse Färbung zeigte. Endlich fielen in einzelnen Zellen kleine, kuglige, farblose Gebilde auf, von wechselnder Grösse, und zwar nie in sonst völlig unveränderten Zellen oder in den jüngeren Krebswucherungen, sondern in mehr oder weniger veränderten Zellen, meist innerhalb oder in der Umgegend von Krebsperlen.

Ein ähnliches Verhalten zeigt der dritte Lippenkrebs, eine sehr ungleichmässige Verhornung in den tiefen Partieen, vorzeitige Verhornung einzelner Zellen mitten in unverhorntem Gewebe, häufige koncentrische Schichtung von einzelnen mit stark verdickten Membranen versehenen Zellen, teilweise mit centraler Verhornung. Keratohyalin zeigt sich meist nur in vereinzelten Zellen und dann immer in perinukleärer Anordnung.

Der letzte Lippentumor endlich besteht aus langen, schmalen, viel verzweigten Krebszapfen; die am Rand gelegenen Zellen sind cylindrisch und stehen auf dem Stroma senkrecht; die grosse Masse der übrigen Zellen sind Riffzellen, welche eine grosse Neigung zu koncentrischer Schichtung zeigen, derart, dass entweder eine grosse Riffzelle in der Mitte liegt, um die sich andere Riffzellen koncentrisch lagern, oder — was das Häufigere ist — dass Riffzellen nur in der Peripherie vorhanden sind, während im Centrum eine grosse Zelle mit dicker, glänzender Membran und einem gleichmässig, rot gefärbten Inhalt liegt. Daneben finden sich auch vollkommene Hornperlen, die nur aus Hornlamellen bestehen. Keratohyalin sah ich nur in vereinzelten Perlen, und auch da nicht in Form eines zusammenhängenden Stratum granulosum, sondern nur in einzelnen Zellen, die aber z. T. mit ihnen vollgepfropft erschienen.

9.—10. Die beiden folgenden Präparate stellen 2 Zungenkrebse dar.

Der erstere besteht an der Oberfläche aus langen, viel verzweigten Zellzapfen. Die Basalzellen zeigen bereits in der zweiten Reihe grosse, deutliche, in weiten Zwischenräumen von einander stehende Intercellularbrücken; allmählich wird die Zellmembran unter Verlust der Riffe dicker und stark lichtbrechend. Dabei ist das Verhalten des Kernes ein sehr verschiedenes; z. T. finden sich schon in der Tiefe grosse, leere Kernhöhlen, z. T. liegt der verkleinerte Kern inmitten oder als ein plattes Gebilde am Rande einer solchen Höhle; auch verblasste Kerne finden sich dicht neben gut erhaltenen und intensiv gefärbten Kernen. In den tieferen Teilen der Neubildung liegen die Zellen in kleinen Gruppen nebeneinander, viele mit deutlichen Intercellularbrücken. Ausserdem findet sich reichliche Zwiebelbildung, in den verschiedensten Phasen. In den Anfangsstadien liegt eine Zahl von Zellen in einem Haufen zusammen, deutlich geschieden von den übrigen Zellen des Krebsschlauches; die in der Mitte gelegene Zelle ist gross und rund, während die sie umgebenden polygonale Form zeigen; die Kerne sind überall gut gefärbt, meist von einem hellen Hof umgeben, Intercellularbrücken nur z. T. vorhanden, Keratohyalin fehlt. Andere Stellen zeigen eine auffallend grosse, platte Zelle mit deutlichem Kern und verdickter Zellmembran umgeben von sichelförmig gebogenen Zellen, deren äusserster Ring weder Kern noch Protoplasma, sondern nur dicke, scharf konturierte Membranen aufweist. Als letzte Stadien der Hornzwiebeln endlich sieht man nur koncentrisch geschichtete Hornlamellen, zwischen denen z. T. helle Kreise als Kernlücken zu erkennen sind.

Der zweite Zungenkrebs zeigt eine noch grössere Verhornung als der vorige. Man sieht kleine, schmale Zellschläuche sich zwischen die Zungenmuskulatur hineinschieben; in diesen finden sich ausserordentlich viele Hornperlen, einzelne Zapfen bestehen fast ganz aus verhornten

Zellen, die teils ziemlich regellos neben einander, teils in koncentrischer Lagerung sich befinden. In den weniger verhornten Partieen trifft man auch Intercellularbrücken und Keratohyalin, letzteres meist willkürlich in einzelnen Zellen.

11. Ein von der Wangenschleimhaut ausgegangener Krebs zeigt die Zellen in breiten Zapfen angeordnet; dieselben sind meist mit Intercellularbrücken und grossen runden oder ovalen Kernen versehen. An vereinzelten Stellen erblassen letztere, die Intercellularbrücken verschwinden und die Zellmembranen werden undeutlich, wodurch die Zellschichten das mehrfach beschriebene verschwommene Aussehen bekommen. An anderen Stellen bildet sich auch eine geringe koncentrische Schichtung, aber eine Verhornung wird nirgends erreicht. Keratohyalin war nicht vorhanden.

12. Der folgende Pharynxkrebs zeigt lange Zellzapfen mit grosser Neigung zu Krebsperlenbildung, in ihren verschiedenen, vorhin beschriebenen Entwickelungsstufen.

Ein zusammenhängendes Stratum granulosum um die Hornperlen herum ist nirgends vorhanden, zuweilen sieht man in ihrer Peripherie die eine oder andere Zelle mit Keratohyalinkörnern gefüllt, auch wohl einmal 2—3 Körnchenzellen über einander in den verschiedenen Graden der Körnelung, aber bei der grösseren Zahl der Perlen fehlt doch das Keratohyalin vollständig. Desgleichen vermisst man hier die Intercellularbrücken an den Zellen bis auf wenige Ausnahmen, während das allmähliche Dicker- und Glänzenderwerden der Zellmembranen zugleich mit dem Erblassen des Kernes gut ausgesprochen ist.

13.—14. Von den beiden folgenden Kehlkopfkrebsen zeigt der erste eine grosse Neigung zur Verhornung. Das Krebsparenchym ist in langen schmalen Zellschläuchen angeordnet, die eine grosse Zahl von verhornten Zwiebeln aufweisen; dieselben sind meist klein, liegen aber oft so dicht nebeneinander, dass Vereinigungen mehrerer eintreten

und daraus grosse Perlen resultieren, deren Zusammensetzung aus 2—3 Perlen noch deutlich erkennbar ist. Intercellularbrücken habe ich auch hier nicht entdecken können. Dagegen fand ich in einzelnen Perlen, und zwar in den Spitzen der sichelförmigen in der Peripherie der Perlen liegenden Zellen Keratohyalinkörner. Das Centrum der Zwiebeln war durchweg vollständig verhornt.

Im Gegensatz zu diesem Tumor zeigt der folgende einen sehr geringen Verhornungsgrad. Hier sieht man einen ungewöhnlich langen und breiten Zellzapfen, der an seiner Oberfläche nicht verhornt ist; seine Zellen sind überall gut erhalten, mit intensiv gefärbten Kernen versehen; von der Mitte des Zapfens an zeigen sich deutliche Intercellularbrücken, selten auch Protoplasmaschwund und Verdickung der Zellmembran, sodass wieder das Bild eines Gitterwerkes entsteht. Aber in der Hauptsache fehlt eine Verhornung. Die tiefen Geschwulstpartieen stellen sich als längliche oder rundliche in das Bindegewebe sich hineinerstreckende Zellschläuche dar, deren Zellen aber keine Spur von Verhornung erkennen lassen, sie sind rundlich oder länglich, nur selten von grosser, platter Gestalt und lassen sowohl Intercellularbrücken wie Keratohyalin vermissen.

15—16. Es folgen 2 Carcinome des Oesophagus, welche ein sehr verschiedenes histologisches Bild gewähren; bei dem ersteren zeigen die in kleinen Zapfen angeordneten Zellen eine grosse Neigung zu koncentrischer Schichtung. In der Peripherie bestehen die koncentrischen Zellgruppen aus Zellen mit verdickten Membranen und blassen Kernen, hin- und wieder findet sich in ihnen auch Keratohyalin, an einzelnen Perlen in grosser Menge. Im Centrum der Perlen entweder grosse verhornte Zellen oder koncentrische Hornlamellen.

Zu diesem Tumor gehört noch ein Präparat aus einer entfernten Lymphdrüsenmetastase; die Zellen zeigen in ihr eine geringere Neigung zur Verhornung; es finden sich im Präparat nur einige kleine Zwiebeln mit centraler Ver-

hornung. Sonst begegnet man oft Zellen, deren Membran bereits stark verdickt und deren Kern abgeblasst ist; aber über diese Anfänge der Vorhornung kommt er doch nur selten hinaus; ausserdem fehlt das Keratohyalin vollständig, desgleichen auch die Intercellularbrücken, die allerdings auch im Primärtumor zum grössten Teil vermisst worden waren.

Im Gegensatz zu diesem Tumor zeigt der zweite Speiseröhrenkrebs teils lange, schmale Zapfen, die in das unterliegende Gewebe hineinwuchern, teils kleinere rundliche Zellhaufen. Die in der Peripherie der Krebszapfen liegenden Zellen entsprechen ihrem Aussehen nach den basalen Zellen im Stratum cylindricum der Epidermis, sie stehen senkrecht auf dem Stroma; nach der Mitte zu verliert sich diese Richtung, die Zellen sind dort grösser und platter mit grossen länglichen Kernen, dabei liegen sie ungeordnet neben einander, ohne irgend welche Zeichen der Verhornung; ganz vereinzelt findet sich bei der einen oder der anderen Zelle eine stark glänzende, verhornt aussehende Zellmembran mit Schrumpfung des Protoplasmas und des Kerns; aber es fehlen sowohl Hornperlen, als auch die Uebergangsstrata zur Verhornung: Riffzellen und Körnerschicht.

Eine andere Stelle des Tumors sehen wir in einem zweiten Präparat, das die Krebswucherung in die Lymphbahnen des Fettgewebes erkennen lässt. Hier bilden die Zellen dasselbe Bild; in der Peripherie der Krebsschläuche senkrecht auf dem Stroma stehende Zellen, in der Mitte regellose Verteilung ohne Gruppierung in die einzelnen Strata, zwischen ihnen allerdings auch hin und wieder eine grosse, platte, teilweise verhornte Zelle.

Eine dritte Stelle des Tumors endlich stellt ein ferneres Präparat dar, welches das Vordringen der Krebsmassen in die Lungenalveolen illustriert. Es zeigt sich hier dasselbe regellose Verhalten der Zellen, obwohl es scheint, als ob hier etwas mehr platte, verhornte Zellen vorhanden wären, die selten auch in kleineren Gruppen

zusammen liegen, sodass der Anfang zu einer koncentrischen Schichtung erreicht wird.

17. Der letzte Tumor stellt ein von der grossen Schamlippe entstandenes Carcinom dar.

Die Untersuchung des Primärtumors ergab das Krebsparenchym angeordnet in schmale Schläuche, die sich in das Fett- und Bindegewebe hineinschieben; die Zellen in ihnen sind meist klein und lassen nicht immer Riffe erkennen. Dafür zeigen sie aber eine sehr starke Neigung zu koncentrischer Schichtung, so dass man bei mittlerer Vergrösserung in jedem Bilde eine Reihe von Perlen erblickt, der Grad der Verhornung in diesen ist wechselnd, meist besteht das Centrum aus koncentrisch geschichteten Hornlamellen.

Es wurde ferner eine Drüsenmetastase dieses Tumors aus der Inguinalbeuge untersucht. Sie besteht ebenfalls aus langen, schmalen Krebsschläuchen, die sich aus kleinen, platten Zellen zusammensetzen; letztere zeigen, besonders in den breiteren Zapfen, Intercellularbrücken und vereinzelt auch Keratohyalin. Verhornungen finden sich hier ebenfalls recht häufig, aber sehr oft nur auf einzelne Zellen beschränkt, die dann eine verdickte Membran und einen homogenen, tief rot gefärbten Inhalt haben. Koncentrische Lagerungen unverhornter oder nur z. T. verhornter Zellen sind ebenfalls häufig, dagegen sind die eigentlichen Hornperlen nicht so gross und nicht so häufig wie im Primärtumor, wenngleich auch in diesem Präparate eine Anzahl vorhanden sind.

Eine zweite Metastase, die ich noch untersuchte, stammt von einer retroperitonealen Lymphdrüse. Das Krebsparenchym ist hier nicht mehr in so langen Zellschläuchen angeordnet, die Zellen zeigen eine mehr rundliche Form; Riffe habe ich an ihnen nicht gesehen. Der Verhornungsprozess findet sich nur an einzelnen Zellen, eine Verhornung ganzer Zelllagen oder Krebsperlen fehlen; nur an einer Stelle fand sich eine kleine Gruppe von verhornten Zellen.

Ich hatte zu Anfang schon bemerkt, dass ich auch einige nicht krebsige Veränderungen der Epidermis oder epidermoïdaler Gewebe als Vergleichsobjekt mit herangezogen habe. Ich will die Beschreibung dieser Präparate hier sogleich anschliessen.

18. Das erste derselben stellt einen Lupus hypertrophicus aus dem Gesicht eines 17jährigen Mädchens dar. Die Epidermiszapfen sind lang, schmal und sehr verzweigt, in der Tiefe reichlich mit Rundzellen infiltriert. Die Basalzellen gehen z. T. in normaler Weise in Riffzellen und diese dann in Körnerzellen über; an anderen Stellen aber ist die Verhornung unregelmässiger, es fehlen da sowohl Intercellularbrücken wie Keratohyalin. Das Stratum corneum darüber ist sehr dünn. Vereinzelt sieht man auch in der Tiefe der besonders langen Zapfen Perlenbildungen, deren Centrum teilweise vollständig verhornt ist unter nur geringer Bildung von Keratohyalin.

19. In dem folgenden Präparat aus einem spitzen Condylom erblickt man sehr lange verbreiterte Epidermiszapfen, in deren Tiefe sich ein breites Stratum dentatum befindet. Hier sieht man neben einander 2 verschiedene Wege zur Verhornung; das eine Mal scheint das Protoplasma zu schrumpfen, sodass der Kern wie in einer leeren Höhle liegt, die Zellmembranen sind stark lichtbrechend, sehr verdickt, oft etwas gefaltet, und es entsteht dadurch das mehrfach erwähnte Bild eines Gitterwerkes, auf welches dann die aus Hornlamellen bestehende Hornschicht mit einzelnen strichförmigen Kernrudimenten folgt; bei dieser Art der Verhornung fehlt also das Stratum granulosum als Uebergangsschicht. An anderen Stellen hingegen erblassen zuerst die Kerne in den oberen Schichten des Riffzellenstratums, die Zellkonturen werden verschwommen und in den dadurch etwas homogen anstehenden Zelllagen treten jetzt reichlich Keratohyalinkörner auf, nach deren Verschwinden ein nur mit wenigen Kernresten versehenes Stratum corneum beginnt.

20. Ein Präparat aus einer Ichthyosis zeigt sehr

lange tief verzweigte Epidermiszapfen, aber mit successive auf einander folgenden Strata. In den oberen Schichten des breiten Riffzellstratums erblassen die Kerne, während sich die Zellen allmählich mit Keratohyalin erfüllen. Die Körnerschicht ist sehr stark entwickelt, sie nimmt mehrere Zelllagen ein, um dann in ein ebenfalls sehr verbreitertes Stratum corneum überzugehen. Vorzeitige Verhornungen einzelner Zellen, sowie Bildung von Hornperlen fehlen vollständig.

21. Herpes tonsurans.

Die verlängerten Epidermiszapfen lassen einen meist allmählichen Gang der Verhornung erkennen; nur in einem besonders langen Zapfen fanden sich 2 Anfänge zu Zwiebelbildungen, und zwar koncentrische Schichtung von Riffzellen mit geringer Keratohyalinbildung im Centrum, letzteres war jedoch noch nicht verhornt. Nach der Oberfläche zu wurde ein kleines Stratum granulosum mit folgender schmaler Hornschicht gebildet.

22. Urticaria.

23. 12 Tage alte Impfpocke.

Beide Präparate zeigen — wenigstens was den Verhornungsgang in ihrer Epidermis betrifft — ähnliche Verhältnisse. Bei beiden ist die Verhornung unregelmässig, die Intercellularbrücken fehlen öfters, der Uebergang in die Körnerschicht ist ungleichmässig, besonders fällt in dem zweiten Präparat ein sehr frühes Auftreten von Keratohyalin in den tieferen Lagen auf, zugleich mit mehrfachen koncentrischen Zellschichtungen im Stratum granulosum. Das Stratum corneum ist von normaler Breite.

24. In einem Präparat aus schlechtheilenden Granulationen an einem Finger sieht man lange, schmale, verzweigte Epidermiszapfen. Das Auftreten von Riffzellen ist nicht gleichmässig, gleichwohl sind die Intercellularbrücken meist sehr deutlich zu erkennen; auf das Stratum dentatum folgt eine sehr verbreiterte Körnerschicht, die oft bis aus 6 Zellreihen besteht. Die Keratohyalinbildung beginnt

regelmässig in Form mehrerer Körnchen an den Kernpolen im Protoplasma; die Kerne in diesen Zellen erscheinen im Allgemeinen nicht schwächer gefärbt, als diejenigen in den letzten Reihen der Riffzellen, z. T. ist ihre Färbung noch sehr intensiv. Das Stratum granulosum geht in eine im Verhältnis zu ihr sehr schwach entwickelte Hornschicht über, die nur zum Teil aus vollständigen Hornlamellen, zum Teil aus nicht ganz verhornten Zellen mit erhaltenen Kernteilen besteht.

25. Ein in der Heilung begriffenes Ulcus varicosum des Unterschenkels zeigt lange, viel verzweigte Epidermiszapfen, die zumeist aus Riffzellen bestehen; nach aussen gehen diese in ein an Breite wechselndes, meist nur schwach entwickeltes Stratum granulosum über. Das Stratum corneum ist sehr breit und vollständig verhornt; Zwiebelbildungen finden sich nirgends.

26.—27. Die beiden nächsten Präparate entstammen 2 Atheromen des Gesichts. Das erste derselben besitzt eine nur aus wenigen Zelllagen bestehende Balgwand; in ihr finden sich in der Peripherie cylindrische Zellen, welche unter Erblassen des Kernes und Undeutlichwerden der Zellenmembran in die Keratohyalinschicht übergehen, die ebenso breit ist, wie das unter ihr liegende Stratum cylindricum. Hierauf folgt der Uebergang in ein starkes Stratum corneum, das aus vollständig verhornten, nur mit vereinzelten Kernrudimenten versehenen Zellen besteht.

Das zweite Atherom zeigt eine viel unregelmässigere Verhornung. Die unterste Zellreihe besteht ebenfalls aus cylindrischen Zellen. Bereits in der zweiten Reihe sieht man in vielen Zellen kleine, farblose, runde Körper; dieselben nehmen entweder nur einen Pol eines elliptischen Kernes ein oder sie sind grösser und an ihrer Seite sitzt ein kleines sichelförmiges Kernrudiment; in einzelnen Zellen sieht man auch eine schmale, blaue Kreislinie, die den Vacuolenraum vollständig umgiebt. Diese Kernhöhlen sind in den unteren Schichten sehr zahlreich; nach oben verschwinden sie allmählich, um einem verschwommenen

Aussehen der Zellen Platz zu machen. Dann erst tritt eine Verdickung der Zellenmembranen auf, die noch übrig gebliebenen Kerne erblassen und verschwinden, und es folgt ein breites Stratum corneum mit vereinzelten strichförmigen Kernrudimenten. Eine Riffzellenbildung fand in der Wand nicht statt, desgleichen fehlte hier im Gegensatz zu dem vorigen Fall Keratohyalin vollständig.

28. Harnröhrenstriktur.

Ein Durchschnitt durch die Striktur zeigt eine vollständig epidermoïdale Umwandlung der Schleimhaut der Urethra; man sieht Epidermiszapfen mit dichten Reihen von Riffzellen, die bereits sehr tief an der Basis beginnen. In den oberen Teilen treten Veränderungen am Kern auf, analog den im vorigen Präparat beschriebenen; er zeigt in seinem Inneren allmählich wachsende vacuolenähnliche Räume, die zuletzt den ganzen Kern einnehmen; diese letzten Stadien finden sich in den obersten Schichten des Stratum spinosum, wo nur noch wenige Kerne vorhanden sind. Hier beginnt dann ein teilweise ziemlich stark entwickeltes Stratum granulosum, das nun seinerseits in eine breite Hornschicht übergeht.

29. Zum Schluss will ich noch ein Präparat aus einer Pachydermia laryngis, besonders im Gegensatz zu den obigen Kehlkopfkrebsen, beschreiben. In demselben erblickt man einen breiten, langen epidermoïdalen Zapfen, in dem auf die basalen, cylindrischen Zellen allmählich grössere, platte mit Intercellularbrücken versehene folgen; in den nächsten Zellreihen ist der Kern etwas geschrumpft und nun gehen die Zellen nach und nach, ohne ein Keratohyalinstratum zu durchlaufen, in platte, verhornte z. T. mit noch gefärbten Kernrudimenten versehene Zellen über.

Dies sind die Präparate, welche den Ausgangspunkt für meine Untersuchungen bildeten; ich will jetzt gestützt auf die beschriebenen Befunde auf die Fragen näher eingehen, die ich mir zu Anfang dieser Arbeit gestellt habe,

und zunächst die erste derselben zu entscheiden suchen, inwieweit sich der typische Verhornungsgang der Epidermis in den Cancroïden wieder findet.

Der Hauptunterschied, der bei der Betrachtung der Cancroïde leicht ins Auge fällt, ist die regellose Aufeinanderfolge der Strata. Wir sehen z. B. in einem Krebszapfen in der Peripherie kleine cylindrische Zellen, die analog den Zellen des Stratum cylindricum der Haut senkrecht auf dem Bindegewebe stehen, sie grenzen an eine Lage etwas breiterer und grösserer Zellen, die nächste Zellenreihe zeigt einen abgeblassten Kern und an sie schliessen sich verhornte, koncentrisch gelagerte Zellen an, so dass die Verhornung nur einige wenige Zelllagen zu durchlaufen hatte und auf diesem Wege das Riffzellenstratum und die Körnerschicht gar nicht passierte. Ein anderes Mal sehen wir lange Krebszapfen aus grossen, deutlichen Riffzellen bestehen, deren Kern überall gut gefärbt ist; an einer Stelle zeigt sich plötzlich eine koncentrische Gruppierung der Riffzellen, in der nächsten Reihe ist bereits der Kern erblasst und die Mitte besteht aus geschichteten Hornlamellen. Ein Stratum granulosum sucht man vergebens. Auf diesen unregelmässigen Verlauf der Verhornung mit Ueberspringung der Riffzellen- oder Körnerschicht oder beider Strata hat bereits Hansemann[2] aufmerksam gemacht, „sie verläuft gewissermassen abortiv mit Ueberschlagung einiger Uebergangsformen.“

Was die Bildung eines Riffzellenstratums betrifft, so habe ich in den Präparaten ein vollständiges Fehlen nur sehr selten bemerkt; vermisst habe ich es z. B. in den Oesophagus- und Kehlkopfkrebsen, in anderen war es nur in sehr geringem Masse vorhanden, wie z. B. in dem Pharynxkrebs. Aber das Vorkommen von Intercellularbrücken beweist nichts für einen stärkeren Grad der Verhornung; denn, wie aus der Beschreibung der Präparate ersichtlich, zeigt der erste Speiseröhrenkrebs eine starke Neigung zur Verhornung, trotzdem ihm die Riffzellen fast völlig fehlen. Sehr gut wird die Bedeutung der Riffzellen

illustriert in dem ersten Präparat, dem Narbencarcinom; man fand hier an der Umgebung der grossen Hornperlen kleine, polygonale unverhornte Zellen; eine Uebergangsstufe von Riffzellen fehlten, und zwar fanden sich diese Stellen gerade in den am stärksten verhornten Partieen; dort aber, wo die Zellzapfen grösser waren und mehrere unverhornte Zellgruppen neben einander lagen, zeigten sich auch mehr Riffzellen. Hieraus folgt, dass das Auftreten von Riffzellen mit dem Grad der Verhornung nichts zu thun hat; ist das Wachstum der Zelle ein sehr rapides und geht dieselbe ausserdem schnell zu Grunde, dann hat sie gleichsam keine Zeit mehr Riffe zu bilden, sie durchläuft den Verhornungsgang mit Ueberspringung dieser Uebergangsstufe; an den Stellen hingegen, wo mehrere unverhornte Zellgruppen neben einander liegen, geht die Verhornung langsamer von statten, sodass die Zelle Zeit findet, eine Riffzellenschicht zu passieren.

Noch viel unregelmässiger ist das Vorkommen von Keratohyalin bei der Verhornung in Krebsen. Wenn ich hier einen Augenblick bei der physiologischen Bedeutung des Keratohyalin für die Verhornung verweile, so will ich nicht auf die ersten Arbeiten[4] über diese Körner eingehen, sondern will nur hervorheben, dass von Unna[5] zuerst der Satz aufgestellt wurde, dass das „Stratum granulosum" die Grenze des verhornten und nicht verhornten Teiles der Epidermis darstelle. Waldeyer[6], der in die Untersuchung dieser Körner näher eintrat, erklärte sie infolge ihres mikroskopischen und mikrochemischen Verhaltens für hyaline Gebilde und hielt ihr Auftreten „für den mikroskopisch sichtbaren Ausdruck des chemischen Vorgangs der Hornsubstanzbildung"; dabei stellte er sich vor, „dass das einmal gebildete Keratohyalin sich allmählich mit dem protoplasmatischen Netzwerk, innerhalb dessen es entstanden, wieder verbindet und aus dieser Verbindung die Hornsubstanz hervorgeht." Während Waldeyer also das Keratohyalin für ein hyalines Degenerationsprodukt erklärt, trägt Zander[7] kein Bedenken, es für flüssige Hornsubstanz,

für Keratinkörner anzusprechen. Gegenüber diesen Autoren haben nun neuerdings mehrere Untersucher wie Mertsching[8], Ernst[3], d'Urso[9], Selhorst[10] die Keratohyalinkörner in ihrem Entstehen auf den Kern zurückgeführt und sie als „Chromatinkörner“ aufgefasst. Mertsching, der sich von diesen Autoren am ausführlichsten darüber auslässt, giebt als Gründe für seine Auffassung an, erstens die Affinität zu gewissen Farbstoffen; nun ist es aber an und für sich sehr bedenklich, nur aus diesem Merkmal auf eine chemische Uebereinstimmung zu schliessen, weil man nicht sicher wissen kann, inwieweit das Festhalten einer bestimmten Farbe auf chemische Affinität oder nur mechanische Anziehung zu setzen ist; ist es ja doch bekannt, dass sich auch Mucin und Knorpelzwischensubstanz intensiv mit gewissen Kernfärbemitteln tingieren. Ein zweiter Grund für ihn ist der Umstand, dass das Keratohyalin der einen Zelle nie das der andern erreicht und dass es nie in die Intercellularräume eintritt. Ich habe auch nie Keratohyalin in den Intercellularräumen gesehen, aber ich verstehe nicht, wie dieses Beschränktbleiben auf eine Zelle gegen die Annahme seiner Entstehung aus dem Protoplasma spricht; denn wie sollten die in der Zelle gebildeten Körner bei der mehr oder minder verhornten Membran aus den Zellen auswandern können? Ein dritter Umstand endlich, der ihn zu der Annahme einer nukleären Entstehung des Keratohyalins führt, ist seine perinukleäre Lage. Und diese ist ja allerdings sehr auffallend; die Körnerbildung in der Zelle beginnt zuerst — aber nicht immer — dicht an den Kernen, an ihren beiden Polen und erstreckt sich entweder in der Längsachse des Kernes bis zum Protoplasmarand oder umgreift den Kern vollständig in einer Kreislinie und verteilt sich dann diffus über den ganzen Zellleib. Eine solche perinukleäre Lage zeigt z. B. aber auch das Pigment in den Herzmuskelzellen bei brauner Atrophie, und ich weiss nicht, ob Mertsching auch dieses von dem Kern ableitet. Für diese Anordnung des Keratohyalin hat Kromeyer[11] als Grund angegeben, dass es aus

den Epithelfasern in der Zelle entstehe und dann dort am stärksten erscheine, wo die meisten Fasern in der Zelle liegen und dies sei zu beiden Seiten des Kernes. Ernst[3] hat ferner noch die geringe Färbbarkeit der Kerne, ihren geringen Chromatingehalt als Beweis für die nukleäre Natur des Keratohyalin herangezogen; indess sah ich oft genug recht intensiv gefärbte Kerne in Körnerzellen und andrerseits dasselbe Erblassen des Kernes ohne Keratohyalin. Nach dem Gesagten haben wir meiner Meinung nach keinen Grund, das Keratohyalin in seiner Entstehung auf den Kern zurückzuführen, sondern sind berechtigt, es als ein für den Verhornungsprozess typisches Degenerationsprodukt des Protoplasma aufzufassen.

Sehen wir uns nun nach dieser Abschweifung die Keratohyalinbildung in unseren Krebspräparaten an, so vermissen wir sie zunächst in einigen derselben vollständig, und es ist bekannt, dass Steinhaus[12] aus einer Reihe solch negativer Befunde bereits das vollständige Fehlen des Keratohyalin in allen Cancroïden geschlossen hatte, ein Fehlschluss, den er bei weiteren Untersuchungen bald bemerkte. In anderen Präparaten fand ich es in ziemlich grosser Menge und dann besonders um die grossen Hornperlen herum, die dadurch bei schwacher Vergrösserung wie von einem schmalen, blauen Ring umsäumt schienen; bei stärkerer Vergrösserung löste sich dann ein solcher Ring in ca 2 Zelllagen granulierter Zellen auf. Diese Bilder sind aber verhältnismässig selten; am häufigsten sieht man, scheinbar ganz regellos, die eine oder die andere Zelle mit Keratohyalin gefüllt, meist in der Peripherie von vollendeten oder in der Bildung begriffenen Hornperlen, hin und wieder auch in nicht koncentrisch gruppierten Zellen.

Diese Befunde zeigen nun einmal, dass die Keratohyalinbildung im Carcinom eine sehr unregelmässige ist, dass nur selten ein vollständiges Stratum granulosum, meist nur vereinzelte granulierte Zellen vorhanden sind, zweitens aber, dass das Keratohyalin auch vollständig fehlen kann,

so dass neben einer Verhornung mit Keratohyalin eine solche ohne dasselbe existiert.

Ich komme nun zu den weiteren Veränderungen, welche die verhornende Krebszelle charakterisieren. Sie zeigen sich zunächst in Verdickung und Glänzendwerden der Zellmembran, oft mit einer leichten Faltung. Von dem Augenblick an, wo diese Veränderungen eintreten, beginnen die mannigfaltigsten Veränderungen des Zellinnern, das Protoplasma schrumpft immer mehr und mehr nach der Peripherie der Zelle zu, ein Vorgang, den Waldeyer[6] als „Austrocknungsprozess" bezeichnet hat; der Kern, der infolge des Protoplasmaschwundes zuerst wie in einer Vacuole liegt, erblasst oder schrumpft, bis auch er verschwunden, und als Ausgang dieser Veränderungen sieht man eine Zelle mit einer verdickten, stark glänzenden Membran und einem leeren Zellinnern. Meistens kommt es während der Verhornung zu einer koncentrischen Schichtung der verhornenden Zellen und somit zur Bildung der oben mehrfach beschriebenen Krebsperlen oder Zwiebeln; sind diese völlig verhornt, so bestehen sie nur aus schmalen, sichelförmigen Zellen, mit verdickter, glänzender Membran; vom Protoplasma ist nichts mehr zu sehen, nur manchmal findet sich noch ein leicht körniger Ueberrest desselben, hin und wieder noch ein Kernrudiment. Diese Zellmembranen erscheinen in der Hämatoxylin-Eosinfärbung ganz farblos, selten mit einem rosa Schimmer, in der Giesonfärbung hingegen halten sie das Gelb der Pikrinsäure fest, beides also analog wie in der Hornschicht der Epidermis. Aber dieser Ausgang wird nur ziemlich selten erreicht; wir finden in der Zelle oft noch ausser den erwähnten Kernrudimenten und körnigen Resten des Protoplasmas eine Reihe von anderen Gebilden, kuglige, glänzende Körner und Schollen. Sie erscheinen entweder als kleine runde Körper in den Zellen oder als grössere, homogene Massen im Innern einer Hornperle, und zwischen ihnen leuchten dann oft die glänzenden Zellmembranen hindurch; sie fallen durch ihre starke Färbung, speziell in der Gieson-

färbung auf, wo sie eine tiefe, intensive, orangerote Farbe angenommen haben, wie es auch Ernst[3] bei einem papillären Epithelioma beschreibt. Letzterer, der sich doch mit dem Studium der hyalinen Substanzen viel beschäftigt hat, hält diese homogenen Massen für Keratin und will sie nicht „in die charakterlose Gruppe des Hyalins“ bringen. Ich muss aber gestehen, dass ich von ihrer Bedeutung als Keratin noch nicht überzeugt bin; denn diese Substanz sieht so ganz anders aus als die verhornte Zellmembran, auch wird letztere durch Giesonmischung gelb gefärbt und nimmt nichts von der Fuchsinfarbe an, welche die homogenen Massen zeigen. Deswegen dürfte es meiner Ansicht nach richtiger sein, sie für ein hyalines Umwandlungsprodukt des Zellprotoplasma innerhalb der verhornten Zellmembran zu halten.

Noch eine Erscheinung in der Bildung der Krebsperlen darf ich nicht unerwähnt lassen, die auf ein ungleichmässiges Wachstum und eine ungleichmässige Verhornung zurückzuführen ist. In den Krebsperlen sind nämlich in der Regel im Centrum die am meisten verhornten Zellen vorhanden; nun findet man aber hin und wieder in der mittelsten Zelle noch einen vollständig erhaltenen Kern und deutliches Protoplasma, während die um sie sich gruppierenden Zellen beides bereits vermissen lassen; ja Schütz[13] zeigt sogar in seinen Photogrammen in der Mitte einer Krebsperle eine in Karyokinese begriffene Zelle, Befunde, die man so erklären könnte, dass bei der koncentrischen Schichtung nicht alle Zellen verhornten, sondern eine oder die andere unverhornte Zelle mit eingeschlossen wurde, die dann nicht sofort absterben brauchte, sondern sich sogar noch teilen konnte. Die letztgenannte Fähigkeit wird wohl nur ausnahmsweise vorhanden gewesen sein, ich habe wenigstens nie ein solches Bild gefunden.

Es wäre ferner nun noch die Frage, ob diese Hornsubstanz chemisch identisch ist mit der in der Epidermis, und da hat man neuerdings nach dem Vorgange von Unna[14]

zur Entscheidung dieser Frage mikrochemische Reaktionen auf Keratin in Geweben angewandt; man hat die Epidermisschnitte längere Zeit (ca $^1/_2$ Stunde) in verdünnte Kalilauge oder 30 $^0/_0$ Salzsäure gelegt, oder sie mehrere Stunden lang unter erhöhter Temperatur einer Verdauungsflüssigkeit (Salzsäure-Pepsinlösung) unterworfen und dann gesehen, wie im Gegensatz zu dem übrigen Gewebe der Zellmantel der Hornzellen vollständig erhalten blieb. Ich habe die Veränderungen der Krebsperlen nach Zusatz von Kalilauge und Salzsäure öfters beobachtet und ebenfalls bemerkt, dass der Zellmantel deutlich erhalten blieb, hin und wieder auch etwas dabei zu quellen schien. Zu sicheren Resultaten bei der Behandlung der Präparate mit Verdauungsflüssigkeiten bin ich infolge äusserer Gründe nicht gekommen. Nun will ich aber deswegen doch nicht sagen, dass das Keratin in dem Zellmantel der verhornten Krebszellen chemisch das vollständig gleiche sei, wie in der Epidermis, zumal da wir gesehen, wie atypisch der Verhornungsprocess dort ist, wie sehr er von dem normalen abweicht, aber Hornsubstanz ist es jedenfalls nach morphologischer und chemischer Betrachtung.

Ich verstehe deshalb nicht, wie Mertsching bezweifelt, dass in den Cancroïden überhaupt Verhornung vorkommt; er sagt: „Gewöhnlich spricht man auch in den Cancroïdperlen von verhornten Zellen. Leider fehlen aber hier 2 Hauptbedingungen der Verhornung, nämlich die oberflächliche Lagerung dieser Zellen und die durch eine solche Lage hervorgerufene Austrocknung durch Flüssigkeitsabgabe an die Luft. Wunderbar wäre es wenigstens, wenn bei Cancroïden die Verhornung von der Mitte ihren Ausgangspunkt nehmen wollte. In der That ist denn auch für diese sogen. verhornten Zellen garnicht bewiesen, dass sie verhornt sind; vielmehr spricht vieles für eine lediglich hyaline Degeneration.“

Nun ist dagegen zu bemerken, dass die Verhornung mit der Austrocknung nichts zu thun hat; die Mundschleimhaut, die nicht austrocknet, ist verhornt, während die aus-

trocknenden Zellen bei der Käsebildung nicht verhornen. Vielmehr ist die Verhornung als der physiologische Tod der Epidermiszelle aufzufassen. Ebenso wie die Zelle des Talgfollikels immer verfettet, so ist die Eigenschaft der Epidermiszelle, normal immer durch Verhornung zu Grunde zu gehen, und deshalb kann sie diese Eigenschaft auch noch zeigen, wenn sie nicht mehr an der Oberfläche ruht, sondern in die Tiefe eines Organs, z. B. in eine Lymphdrüse hinein transplantiert ist.

Die vorausgegangenen Schilderungen beweisen also, dass auch krebsig degenerierte, epidermoïdale Zellen Hornmetamorphose zeigen können, ferner aber, dass die Verhornung nur eine teilweise sein kann, indem die Zellmembran verhornt, das Zellinnere jedoch eine hyaline Degeneration eingegangen ist, und drittens, dass dieselbe in den Krebsen vollständig fehlen kann. In den letzten Fällen, wo die Zellen gewöhnlich in kleinen Haufen zusammenliegen, wo sie keine grosse, platte, sondern kleine rundliche Gestalt besitzen, gehen die Zellen nicht mehr durch Verhornung, sondern durch Verfettung, durch hyaline Degeneration oder sonst einen nekrobiotischen Prozess zu Grunde. Hierbei haben sie also die Fähigkeit ihrer Mutterzelle, ihre frühere spezifische Eigenschaft, nur durch Verhornung zu Grunde zu gehen, verloren und sind damit andere Zellen geworden.

Ich komme nunmehr zu der zweiten Frage, die ich mir zu Anfang dieser Arbeit gestellt habe, inwiefern die einzelnen Cancroïde in der Fähigkeit zu verhornen von einander abweichen. Dass sehr grosse Differenzen bestehen, fällt ja schon bei oberflächlicher Betrachtung der einzelnen Bilder auf; man vergleiche z. B. das Narbencarcinom (1) mit den Lippenkrebsen (5—8), oder den zweiten Zungenkrebs (10) mit dem zweiten Oesophaguscarcinom (16). Man könnte vielleicht auf den Gedanken kommen, dass das Gewebe, von dem der Krebs ausginge, ausschlaggebend für die grössere oder geringere Neigung zur Verhornung

sei, aber man vergleiche nur die Lippenkrebse, von denen der vierte eine viel grössere Verhornung zeigt, als die 3 anderen; man vergleiche auch die beiden Speiseröhrenkrebse, ferner die beiden Kehlkopfkrebse und man wird wieder finden, dass das Muttergewebe keinen Einfluss auf den Verhornungsgrad hat. Ja man kann aus der Stärke der Verhornung nicht einmal schliessen, ob es sich um einen Hautkrebs oder um ein von einer Plattenepithel tragenden Schleimhaut ausgegangenes Carcinom handelt.

Ein zweiter Punkt, auf den Hansemann (2) besonders hingewiesen hat, betrifft das Verhältnis des Primärtumors zu seinen Metastasen. Hansemann beschreibt einen Oesophaguskrebs mit seinen Metastasen; der Primärtumor zeigt grosse Parenchymzapfen und Zellzwiebeln, die Metastase in einer Mediastinaldrüse zeigte weniger Perlen, das Parenchym in Haufen angeordnet, die Zellen von mehr polymorpher Beschaffenheit, und eine Mesenterialdrüse liess überhaupt keine vollendete Zwiebelbildung erkennen, nur hin und wieder koncentrische Anordnungen der Zellen. Es beweist dies also, dass die Metastasen hier die Fähigkeit zu verhornen immer mehr und mehr verloren haben.

Ein ganz analoges Verhalten zeigt unter meinen Präparaten das Narbencarcinom mit seiner Drüsenmetastase; in letzterer ist ja die Neigung zur Verhornung noch eine recht bedeutende, aber im Vergleich zu der im Primärtumor ist sie doch geringer; ich sagte oben, die Hornperlen erreichen in der Metastase nicht die Grösse, die sie im Primärtumor hatten, und es finden sich einige Zellschläuche mit geringer Verhornung, während dort oft die ganzen Zapfen verhornt erschienen. Man vergleiche auch den ersten Oesophaguskrebs (15) und das Carcinoma labii majoris (17) mit ihren Metastasen und man wird dasselbe Verhältnis finden. Damit soll nun nicht behauptet werden, dass immer dieses Verhältnis zwischen Primärgeschwulst und Metastase bestehe; für gewöhnlich bleibt nach der Ansicht Hansemanns der Typus des Primärtumors in den Metastasen derselbe; nie aber findet eine Steigerung der Fähigkeit zu verhornen in den metastasierten Zellen statt.

Dieses Verhalten der Metastasen hat nun Hanau (15) in seinem Referat über die Hansemannsche Arbeit auf das verschiedene Alter der Zellen zurückgeführt. Da nun aber das Wachstum eines Krebses nicht darin besteht, dass zunächst der Primärtumor eine bestimmte Grösse erreicht, wo sein Wachstum sistiert, und nun erst die erste, dann die zweite Metastase zu wachsen beginnt, so kann man nicht alle Zellen der Metastase für jünger als alle Zellen des Primärtumors erklären, vielmehr das mit Sicherheit wissen, dass die jüngsten Zellen der Primärgeschwulst auch jünger sind als die älteren Zellen in der Metastase. Und nun sieht man gerade an dem Narbenkrebs in den jüngsten Partieen der Primärgeschwulst die eminente Neigung zur Verhornung, wo die Zellschläuche fast völlig verhornt sind, während man solche Verhältnisse an den älteren Partieen der krebsigen Drüse vergebens sucht.

Diese Veränderung in dem Verhornungsgrad kann sich nun aber auch in einem und demselben Tumor zeigen, d. h. es können innerhalb einer Geschwulst die Zellen beim weiteren Wachstum immer mehr die Fähigkeit zu verhornen verlieren, sodass wir die Verhornung, die uns in den älteren Partieen auffiel, in den jüngeren vermissen. Ein sehr gutes Beispiel hierfür bietet das aus dem Ulcus cruris hervorgegangene Carcinom (2). In den älteren Partieen finden wir breite, verzweigte Zapfen, reichliche, grosse Perlenbildungen, weiter unten sieht man nur noch einige koncentrische Zelllagerungen, schliesslich fehlen auch diese, und die in kleinen schmalen Zellstreifen angeordneten polymorphen Zellen zeigen keine Spur mehr von Verhornung. Und auch hierfür können wir nicht die Hanau'sche Erklärung zu Hülfe nehmen, denn sonst müsste man dies Verhalten an allen Tumoren beobachten können.

Fragen wir uns nun, auf welche Weise wir uns diese verschiedene Struktur der Krebse erklären sollen, so kommen wir auf dasselbe zurück, was am Schlusse des vorigen Abschnittes gesagt worden ist; eine starke Verhornung beweist, dass die Krebszellen den Typus des

Muttergewebes gewahrt haben, während in den wenig oder gar nicht verhornten Krebsen eine starke Abweichung vom Charakter des Muttergewebes stattgefunden hat. Mit anderen Worten also, es giebt Krebse, welche in ihrer histologischen Struktur fast genau das Bild des Muttergewebes wiederspiegeln, im Gegensatz zu denen, die ein ganz anderes, völlig verändertes morphologisches Aussehen gewähren.

Ein zweiter Punkt, der sich aus Obigem ergiebt, ist, dass nicht nur die einzelnen Krebse, sondern bei einem Krebs auch der Primärtumor und seine Metastasen in verschiedenem Grade vom Muttertypus abweichen können, wobei die Entdifferenzierung in den Metastasen zunimmt; und drittens kann sich dieser Wechsel der Zellart auch in einem und demselben Tumor vollziehen, wobei die jüngeren Zellen die biologischen Eigenschaften ihrer Mutterzellen mehr und mehr verlieren.

Dies sind die Abweichungen, welche die Krebse von dem normalen Verhornungsgang in der Epidermis zeigen, und es liegt nun die Frage nahe, inwieweit diese unregelmässige Verhornungsart für die Krebse charakteristisch ist, und wie sich im Gegensatz zu ihr die Verhornung in den nicht krebsigen pathologischen Veränderungen der Epidermis ausspricht. Die oben beschriebenen Präparate dieser Art beweisen zunächst durch das ungleichmässige Auftreten der Riffzellen und des Keratohyalins, dass der gleichmässige Gang der Verhornung gestört ist. Ich beschrieb oben, dass das Stratum dentatum in einzelnen Präparaten höher begann als in der normalen Epidermis, man sah ferner an einer Stelle Riffzellenbildung, während die in gleichem Niveau liegenden benachbarten Zellen noch keine Riffe aufwiesen, an anderen Stellen fehlten sie vollständig. Man vergleiche hiermit auch die Beobachtungen Hansemanns (16) über die Zelltheilung in der pathologisch veränderten Epidermis. In den beiden Atheromen (26—27) kam die Verhornung ganz ohne ein Stratum dentatum zusammen.

Noch unregelmässiger war das Vorkommen von Keratohyalin, an vielen Stellen der Präparate wurde es vermisst, vollständig fehlte es in dem zweiten Atherom. Ausserdem war die Art seines Anftretens pathologisch; an einer Stelle in der Impfpocke (23) tritt es bereits sehr tief auf, während es in den benachbarten Schichten fehlte. Im Herpes tonsurans (21) fand sich nur ein schmales Stratum granulosum, während andererseits die Ichthyosis (20) und die Granulationen des Fingers (24) eine stark verbreiterte Körnerschicht aufwiesen.

Betrachten wir den weiteren Verhornungsgang, so finden wir auch hier unregelmässige Hornbildung, vorzeitige Verhornung einzelner Zellen, dabei nicht selten Degenerationsprodukte in ihrem Innern, wir treffen auch koncentrisch gruppierte, den Krebsperlen analoge Bildungen, z. B. im Lupus (18), Herpes tonsurans (21) und Anfänge dazu in der Urticaria (22) und der Impfpocke (23). Aber so unregelmässig auch der Gang sein mag, so kommt es doch überall zu einer Verhornung; die Zelle ist zwar erkrankt, aber sie zeigt noch denselben Entwicklungsgang, dieselbe biologische Funktion wie ihre gesunde Mutterzelle.

Vergleichen wir nun diese Befunde mit denen im Carcinom, so erkennen wir, dass die Art des Auftretens von Keratohyalin oder Intercellularbrüchen für den Krebs nichts Charakteristisches bieten; denn die Unregelmässigkeit in der Bildung dieser Zwischenstufen der Verhornung, wie wir sie in den Cancroïden fanden, fehlte auch nicht in den gutartigen Epidermiserkrankungen. Auch die vorzeitige Verhornung einzelner Zellen mitten in unverhorntem Gewebe kann nicht als pathognomonisch für Carcinom betrachtet werden, obschon ja früher gerade auf diesen Punkt auf das Vorhandensein der „Krebsperlen" als Beweis für die Krebsnatur einer Wucherung grosses Gewicht gelegt wurde, aber auch diese fanden sich in den nicht krebsigen Epidermisveränderungen. Dasjenige jedoch, was wir nur im Cancroïd sahen, war, dass ein grosser Theil der Zellen die Fähigkeit zu verhornen verloren hatte; und dieses

trafen wir in den anderen Präparaten nicht, die Verhornung geschah hier oft langsamer, in pathologischer Art, aber sie kam überall zu stande. In den Krebsen dagegen hatte nur ein Teil der Zellen sich diese Fähigkeit bewahrt, ein grosser Teil derselben, in einigen Präparaten alle Zellen besassen sie nicht mehr, sie verhornten nicht, sondern zeigten einen anderen Entwickelungsgang, indem sie der Fettmetamorphose, der hyalinen Degeneration oder einem anderen nekrobiotischen Prozess anheimfielen.

Diese Befunde widersprechen nun direkt den Behauptungen Ribberts (17), dass wir für eine Aenderung des Zellcharakters der Epithelien keinen Anhaltspunkt haben. Ich glaube mit Hauser (18), dass die Ribbertsche Krebstheorie, nach welcher „die durch das Eindringen des Bindegewebes bedingte Lösung der Epithelzellen aus dem organischen Zusammenhang als der massgebende Vorgang für die Histogenese des Carcinoms zu betrachten ist,“ zu den normalen Wachstumsgesetzen in Widerspruch steht, „indem nach unserem gegenwärtigen Wissen normalen Gewebszellen, auch wenn sie verlagert werden, nicht die Eigenschaft zukommt, schrankenlos in die Gewebe hineinzuwachsen.“ Ich glaube, die obigen Krebsbilder beweisen, dass das Wesen des Carcinoms in einer primären Entartung des Epithels zu suchen ist, indem seine Zellen sich allmählich mehr und mehr vom Boden der Mutterzelle entfernen, die specifischen Eigenschaften derselben verlieren und infolge dieser Entdifferenzierung der „Anaplasie“ Hansemanns sich in andere selbständige Zellindividuen verwandeln.

Zum Schluss erlaube ich mir, Herrn Privatdozenten und Prosector Dr. Hansemann für die Anregung zu dieser Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben, sowie Herrn Geh. Mediz. Rat Prof. Dr. Virchow für die gütige Erlaubnis, dieselbe im pathologischen Institut anfertigen zu dürfen, meinen ehrehrbietigsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Adamkiewicz, Untersuchungen über den Krebs. Wien und Leipzig 1893.
2. Hansemann, Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin 1893.
3. Ernst, Ueber die Beziehung des Keratohyalin zum Hyalin. Virch. Arch. Bd. 130. 1892.
4. vgl. Auffhammer, Kritische Bemerkungen u. s. w. Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. Neue Folge I 1869.
   Ranvier, Sur une substance nouvelle de l'épiderme. Compt. rend. 1879.
   Langerhans P., Tastkörperchen und Rete Malpighi. Arch. f. mikr. Anat. IX, 737.
5. Unna, Ueber das Keratohyalin. Monatshefte f. prakt. Derm. I. Heft 10. 1882.
   Dsbe: Beiträge zur Histologie der menschlichen Oberhaut. Arch. f. mikr. Anat. XII, 665.
6. Waldeyer, Untersuchungen über die Histogenese der Horngebilde. Beiträge zur Anat. u. Embryol. als Festgabe für Henle. 1882.
7. Zander, Untersuchungen über den Verhornungsprozess. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888, 1.

8. Mertsching, Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. Virch. Arch. Bd. 116.
9. d'Urso, Giorn. nat. Nap. I, 1 u. 2.
10. Selhorst, Ueber das Keratohyalin und den Fettgehalt der Haut. J. D. Berlin 1890.
11. Kromeyer, Zur pathologischen Anatomie der Psoriasis. Arch. f. Derm. u. Syphil. 1890.
12. Steinhaus, Beobachtungen über Carcinomeinschlüsse. Virch. Arch. 127. S. 175.
vgl. Franke, Virch. Arch. 128. S. 368.
„ Steinhaus, „ „ 128. S. 542.
13. Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a/M. 1890.
14. Unna, Fortschritte der Hautanatomie in den letzten 5 Jahren. M. f. p. D. 1888.
15. Hanau, Referat über „Hansemann, Anaplasie der Geschwulstzellen.“ Fortschritte d. Medizin. 1893 I. S. 13—14.
16. Hansemann, Ueber Zellteilung in der menschlichen Epidermis. Festschrift an Virchow. 1891.
17. Ribbert, Ueber die Histogenese und das Wachstum des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 141. Heft 1. S. 153.
18. Hauser, Nochmals über Ribberts Theorie von der Histogenese des Krebses. Virch. Arch. Bd. 141. Heft 3. Nachtrag S. 503.

Thesen.

I.

Der sogen. physiologische Tod einer Zelle setzt stets einen pathologischen Vorgang voraus.

II.

Als massgebender Vorgang für die Histogenese des Carcinoms ist eine Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle aufzufassen.

III.

Keratitis interstitialis ist nicht immer auf congenitale Syphilis zurückzuführen.

Lebenslauf.

Verfasser, Leopold Friedrich Landsberg, mos. Religion ist am 1. August 1873 zu Hermsdorf u/Kynast Kr. Hirschberg geboren, als Sohn des verstorbenen Augenarztes Dr. med. M. Landsberg in Görlitz. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem städtischen Gymnasium zu Görlitz, das er am 7. März 1891 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Er studierte die ersten drei Semester in Leipzig, die übrige Zeit seines Studiums in Berlin. Ostern 1893 bestand er das Tentamen physicum, im Juli 1895 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse der Herren:

In Leipzig: Altmann, Braune (†), His, Leuckart, Ludwig (†), Pfeffer, Wiedemann, Wisliscenus.

In Berlin: B. Baginsky, v. Bardeleben (†), v. Bergmann, du Bois-Reymond, Gad, Gerhardt, Gueterbock, Gusserow, Guttmann (†), Hansemann, Hirschberg, Israel, Liebreich, Litten, Mendel, Nagel, v. Noorden, Rubner, Schlange, Schweigger, Senator, Virchow, Waldeyer.

Ausserdem arbeitete er während seines 7. und 8. Semesters als Famulus im pathologischen Institut der Charité.

Allen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser seinen ergebensten Dank aus.

